

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-245378

(43)Date of publication of application : 24.09.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/20

(21)Application number : 07-049521

(71)Applicant : SAGAMI CHEM RES CENTER
FUJI YAKUHI:KK

(22)Date of filing : 09.03.1995

(72)Inventor : YAZAWA KAZUYOSHI
HAMAZAKI TOMOHITO
SAWAZAKI SHIGEKI
NAGAO YOKO

(54) TRANQUILIZER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a tranquilizer, containing docosahexaenoic acid as an active ingredient, having no or extremely slight side effects and capable of manifesting remarkable tranquilizing effects especially in applying a stress.

CONSTITUTION: This tranquilizer contains docosahexaenoic acid (salt) having preferably $\geq 90\%$ (especially $\geq 95\%$) purity and its ester, glyceride, phospholipid, choline compound, ascorbic acid compound and amino acid compound as an active ingredient in an amount of 5-100wt.% (preferably 20-100wt.%) expressed in terms of a free acid. The daily dose thereof is about 100-500mg expressed in terms of the amount of the docosahexaenoic acid and orally or parenterally administered in one to several divided portions. Furthermore, fish oils extracted from a blueback fish such as a sardine, a mackerel, a horse mackerel, a salmon or a saury, fish oils derived from orbital fats of a large-sized marine fish such as a tuna or bonito, oils and fats derived from a microorganism or a seaweed, krill oils and oils and fats, etc., derived from a marine product extracted from a cod or a cuttlefish liver.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-245378

(43)公開日 平成8年(1996)9月24日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/20

識別記号

AAE

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 31/20

技術表示箇所

AAE

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平7-49521

(22)出願日 平成7年(1995)3月9日

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71)出願人 592197599

株式会社富士薬品

埼玉県大宮市桜木町4丁目383番地

(72)発明者 矢澤 一良

神奈川県相模原市鶴野森1-28-10

(72)発明者 浜崎 智仁

富山県富山市五福末広2556-4

(72)発明者 澤▲崎▼ 茂樹

富山県富山市吉作613

(72)発明者 長尾 陽子

三重県桑名市筒尾8-14-2

(54)【発明の名称】 精神安定剤

(57)【要約】

【目的】 副作用の極めて少ない新しいタイプの精神安定剤を提供する。

【構成】 ドコサヘキサエン酸を有効成分とする精神安定剤、並びに、有効量のドコサヘキサエン酸並びに薬学上許容しうる担体を含有する精神安定剤医薬組成物。

【効果】 上記の精神安定剤はとくに副作用を示すことなく、顕著な精神安定効果をもたらす。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ドコサヘキサエン酸を有効成分とする精神安定剤。

【請求項2】 有効量のドコサヘキサエン酸及び薬学上許容しうる担体を含有する精神安定用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はドコサヘキサエン酸を有効成分とする精神安定剤及び医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 ドコサヘキサエン酸(DHA)は脳や網膜等の興奮性膜に多く含まれているn-3系の不飽和脂肪酸であり、アラキドン酸カスケードを阻害する作用を有していることが知られている。ドコサヘキサエン酸には記憶、学習能の改善、視力低下抑制、抗腫瘍作用、免疫抑制作用等の薬理作用があるとされている。また、DHA含有カプセルが健康食品として市販されている。

【0003】 DHAを多く含む魚油にもマクロファージの活性を抑制したり(Dustin L. B., et al., J. IMMUNOL, 144, 488-4897 (1990))、LTB₄、LTC₄の産生を抑制する(Lokesh B. R., et al., Biochem Biophys Acta, 958, 99-107, (1988))との報告があり、臓器移植においてCyAと併用すると免疫抑制効果が増強されるとの報告(Kelley V. E., et al., Transplantation, 48, 98-102, (1989))がある。また、自己免疫疾患である、慢性関節リウマチや乾癬の患者にこの魚油を投与して効果が上がったという報告(特開平1-66118号公報、特開平3-90022号公報)、パーチェット病患者への投与では皮膚症状が改善したという報告(橋本喬司他、厚生省特定疾患パーチェット病調査研究班、平成3年度研究業績、185-187)がある。しかしながら、これまでに、DHAが精神安定作用を示すことは知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、副作用の極めて少ない新しいタイプの精神安定剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の課題を解決するために、鋭意検討を行った結果、ドコサヘキサエン酸が精神安定作用を示すことを見だし、本発明を完成するに至った。

【0006】 すなわち本発明は、ドコサヘキサエン酸を有効成分とする精神安定剤を提供する。

【0007】 さらに本発明は、有効量のドコサヘキサエン酸及び薬学上許容しうる担体を含有するカケクシア改善用医薬組成物を提供する。

【0008】 本発明に用いるドコサヘキサエン酸とは、遊離酸をはじめ、その塩、エステル、グリセリド、リン

2

脂質、コリン化合物、アスコルビン酸化合物、アミノ酸化合物等を意味する。本発明に用いるドコサヘキサエン酸としては、医薬目的では、純度90%以上のものが好ましく、純度95%以上のものが特に好ましい。

【0009】 このようなドコサヘキサエン酸はドコサヘキサエン酸を含む油脂や混合物から、例えば、特開平4-95048号公報、特開平4-159398号公報、及び特開平4-243849号公報に記載の方法により、ドコサヘキサエン酸を分離、精製することによって得られる。また、イカの皮からDHA含有脂質が得られる。

【0010】 ドコサヘキサエン酸を含む油脂としては、好ましくは総脂肪酸中のドコサヘキサエン酸の占める割合が5%以上のものが良く、このようなものの例を上げるとイワシ、サバ、アジ、サケ、サンマなどの青背魚より抽出した魚油、マグロやカツオなどの大型海産魚の眼窩脂肪由来の魚油、微生物や海藻由来の油脂、オキアミ油、タラやイカ肝臓より抽出した海産物由来の油脂などが好ましい例として挙げられる。

【0011】 ドコサヘキサエン酸の投与量は、対象疾患の種類、患者の年齢、性別、体重、症状、あるいは投与形態により異なるが、一般には、DHAの量としては、1日あたり約100~5000mgであり、1回あるいは数回に分けて服用される。

【0012】 本発明の精神安定剤及び医薬組成物は治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤とすることができる。

【0013】 これらの製剤は活性成分に、必要に応じて薬理的、製剤学的に認められる製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。当該製造助剤を用いる場合は、本発明の精神安定剤へのドコサヘキサエン酸(遊離酸として)の配合量は通常は5~100重量%、好ましくは20~100重量%である。

【0014】 上記製造助剤としては、内服用製剤(経口剤)、注射用製剤(注射剤)、粘膜投与剤(パッカ、トローチ、坐剤等)、外用剤(軟膏、貼付剤等)などの投与経路に応じた適当な製剤用成分から使用される。

【0015】 例えば、経口剤および粘膜投与剤にあっては、賦形剤(例:澱粉、乳糖、結晶セルロース、乳酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸)、崩壊剤(例:カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム)、滑沢剤(例:ステアリン酸マグネシウム、タルク)、コーティング剤(例:ヒドロキシエチルセルロース、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン)、矯味剤などの製剤用成分を使用しうる。

【0016】顆粒剤を製造するには湿式又は乾式造粒し、錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。

【0017】また、カプセル剤を製造するには活性成分をそのままあるいは適当な助剤とともに硬カプセルに充填するか、活性成分をそのままあるいはグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。

【0018】経口投与用の液状製剤を製造するには活性成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを適当な希釈剤に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0019】また注射剤にあっては、水性注射剤を構成し得る溶解剤ないし溶解補助剤（例：注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール）、懸濁化剤（例：ポリソルベート80などの界面活性剤）、pH調整剤（例：有機酸またはその金属塩）、安定剤などの製剤用成分が使用される。

【0020】注射剤を製造するには活性成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンプルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空中凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤としてもよいし、活性成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とすることもできる。

【0021】その他、上記構成を有する本発明の精神安定剤及び医薬組成物は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によっても製造することができる。

【0022】

【実施例】以下、本発明を製剤例、試験例により詳細に説明する。なお、精神安定作用の指標として、心理テストの一種であるPFスタディーを行った。

【0023】PFスタディーは、50年近く前にソール・ローゼンツァイクにより作成されたもので、筆記によ

る心理テストとして広く活用され、また研究されている。下記試験例では、一谷彌らによる日本版ローゼンツァイク、PFスタディー解説（1987年版）の成人用を用いた。

【0024】E-アンダーバーE%は素朴な攻撃傾向の指標であり、ヒトや物に対する直接的敵意（Eに当たる。高すぎることは、他責や自己主張性が強すぎることを示す）から、社会に適応するために必要な好ましい程度の攻撃性や自己主張性（アンダーバーEに当たる）を引いた数値である。E-アンダーバーE%が高すぎる場合は精神発達の未熟性を示す。

【0025】(MA)+アンダーバーI%は、欲求不満の原因を他者に求めず、妥協や許容の要素（MAに当たる）と、社会通念上必要と思われる程度の言い訳による保身（アンダーバーI）との和であり、自己と他者の弁護も意味し、社会性、精神発達の指標と見なせる。

【0026】製剤例1

DHAエチルエステル（純度95%以上）に α -トコフェロール0.5重量%を加えた油状物質をゼラチン製軟カプセルに充填し、軟カプセル剤を調製した。

【0027】製剤例2

DHAエチルエステル（純度95%以上）に α -トコフェロール0.3重量%を加えた油状物質20g、乳糖300g、デンプン100g、及び美結晶セルロース20gを均一に混合し、押し出し造粒機にかけて顆粒剤を調製した。

【0028】試験例1

（被験者とプロトコル）19歳～30歳の非喫煙学生（41名）を対象者とした。対象者はランダムに二群に分け、一群（対照群、19名）には対照カプセルを、残りの一群（DHA群、22名）にDHAカプセルを二重盲検法にて3ヶ月間投与した。なお、試験期間としては、9月上旬の夏休み明けでまだリラックスしている時にカプセルの投与を開始し、12月上旬のテストが始まってかなりストレスがかかると予想される時に終了するようにした。カプセル投与開始時と三カ月後の終了時に、PFスタディー（24のストレス場面に対する回答を、傷害優位、自我防御、要求固執型に分け、さらに攻撃性の方向を他、自、無の三方向に分けて分析するもの。）を行った。

【0029】データは、平均±標準偏差で表した。結果はANOVAを用いて検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、各群でのカプセル服用前後の差はpaired-tテストを用いた。副作用、あるいは盲検性についての検討はX2テストを行った。

【0030】（使用した油のカプセル）DHAカプセル、対照カプセルともに、1個300mgの油が入っており、DHAカプセルにはDHA濃縮魚油（DHA49.3%、EPA6.7%、パルミチン酸9.0%、オレイン酸7.3%、アラキドン酸3.3%、パルミトオレイ

5

ン酸3.2%、ステアリン酸2.3%)が含まれている。対照カプセルには、大豆油97%に魚油が3%含まれた混合油(リノール酸54.1%、オレイン酸22.3%、パルミチン酸10.8%、 α -リノレン酸6.8%、ステアリン酸3.7%、DHA0.5%)を利用した。対象カプセルに魚油を少量加えた理由は、対照カプセルに魚臭をつけ、DHAカプセルとの区別を不可能とするためである。被験者にもそのように伝えた。

【0031】カプセルは体重50Kgまでの人は1日10個、55Kgまでは11個、55Kg以上の人は12個服用とした。カプセルをきちんと服用したかどうかは、服用し残したカプセルのカウントにより行った。また、カプセル投与開始時と終了時に採血し、血清総脂質中の脂肪酸構成を測定した。

【0032】副作用としては、対照群で約半数に消化器症状、ニキビの増加、口渇、頭痛、イライラ感、痒み、太りやすくなる状態(重複あり)が出現したが、ニキビ(2名)と痒み(1名)以外は一過性であった。また、DHA群では、約4割に消化器症状、ニキビの増加、生理不順、頭痛、イライラ感、太りやすくなる状態(重複あり)が出現したが、太りやすくなった1名以外は一過性であった。したがって、両群の間に副作用に関して有意差はなく、またいずれも軽度のものであった。

【0033】二重盲検性の確認はアンケートにより行い、いずれの群においても、正解率は50%前後であり、盲検性は十分に保たれたと判断された。

【0034】〔結果〕PFスタディーにおける超自我因子の中で、E-アンダーバーE%(未熟な攻撃性を表す指標)と(MA)+アンダーバーI%(社会性、精神発達性を見る指標)についての両群での変化を図1及び図2に示す。

【0035】カプセル服用前後でE-アンダーバーE%に関しては対照群では $10.6 \pm 6.9\%$ から $18.8 \pm 9.3\%$ へと上昇($P=0.0041$)したが、DHA群では $9.0 \pm 6.9\%$ から $10.0 \pm 8.8\%$ と有

6

意な変化は見られなかった。両群での前後の差(対照群 $8.2 \pm 7.8\%$ とDHA群 $1.0 \pm 7.7\%$)には有意差($p=0.0049$)があった。

【0036】(MA)+アンダーバーI%に関しては、対照群 $37.9 \pm 11.5\%$ から $31.5 \pm 8.5\%$ へ低下傾向($p=0.058$)を示したが、DHA群では $37.8 \pm 7.0\%$ から $39.8 \pm 8.8\%$ へと少し上昇した(有意差なし)。両群での前後の差(対照群 $-6.4 \pm 10.3\%$ とDHA群 $2.0 \pm 7.2\%$)には有意差($p=0.0037$)があった。

【0037】かなりのストレスがかかる状況下で、対照群ではE-アンダーバーE%と(MA)+アンダーバーI%が上記のように悪化した一方で、DHA群では全体として変化が小さかった。したがって、DHAカプセルの投与により、精神安定効果が発現したことは明らかである。

【0038】なお、DHAにE-アンダーバーE%を上昇させず、(MA)+アンダーバーI%を低下させない効果が認められたことは、ストレス時においても他者を無意味に攻撃せず、他者および自己の弁護をすることが維持されたことを意味する。したがって、傾向として二つとも同じ方向の効果であり、二つの比較的独立した因子が同方向を示すことは、この検査結果の信頼性を示している。

【0039】

【発明の効果】本発明の精神安定剤はとくに副作用を示すことなく、顕著な精神安定効果、とくにストレス時における精神安定効果をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【図1】 超自我因子のうち、E-アンダーバーE%の対照群とDHA群における変化を示すグラフである。

【図2】 超自我因子のうち、(MA)+アンダーバーI%の対照群とDHA群における変化を示すグラフである。

【図1】

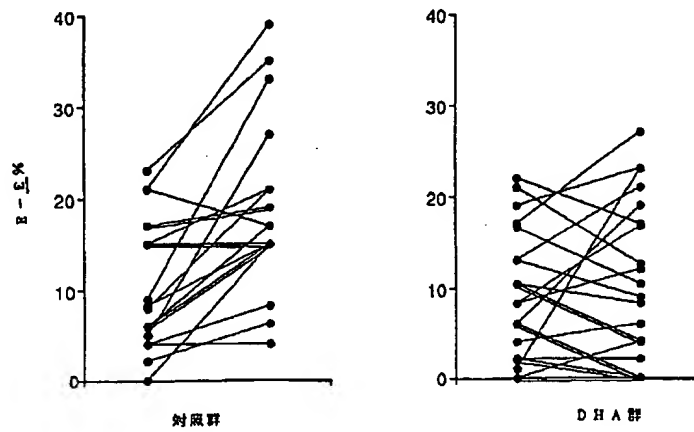


図1 E - E%の変化

【図2】

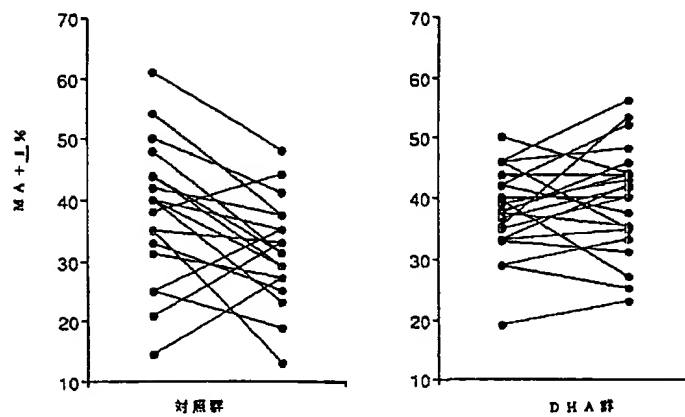


図2 MA + I%の変化